新型厌食神经肽 nesfatin-1 的分布和生物学功能

邓秋红　贾　刚*　赵　华　陈小玲　刘光芒　蔡景义　汤加勇

（四川农业大学动物营养研究所，成都 611130）

摘　要：Nesfatin-1 是新近发现的一种厌食神经肽，在中枢主要位于下丘脑和脑干，在外周主要分布于胃、肠、胰岛和性腺，其表达受到营养、生理、病理和其他摄食激素的调节。Nesfatin-1 在中枢神经元和外周细胞中与多种激素协同参与摄食和血糖稳衡等能量代谢过程，并激活下丘脑−垂体−肾上腺轴（HPA）参与应激反应，还能作用于 HPA 影响发育期的启动。本文重点对 nesfatin-1 在中枢和外周的分布、影响其表达的因素以及生物学功能进行了综述。

关键词：nesfatin-1；分布；表达；厌食作用；生物学功能

中图分类号：S811.3

外周和中枢神经系统依靠复杂的神经元网络和激素系统调节动物的采食，实现对能量平衡的调控。已经发现参与维持采食和能量平衡的激素有许多，包括瘦素（leptin）、饥饿激素（ghrelin）、食欲素、胰岛素、刺鼠相关肽、缔脂素和可卡因-苯丙胺调节转录肽等。2006 年，nesfatin-1 被鉴定为一种新型的参与调节摄食行为的下丘脑和脑干肽。脑室内（intracerebroventricular，icv）注射 nesfatin-1 可抑制动物采食，长期使用 nesfatin-1 则引起动物体脂肪和体重损失[1]。Nesfatin-1 的发现引起了学者们的广泛关注和研究。目前，对 nesfatin-1 的研究主要集中于其在体内的分布、影响其表达的因素、生物学功能及其作用机制等方面。因此，本文将针对以上 4 个方面的内容对 nesfatin-1 在近年来的研究进展作一详细综述。

1　Nesfatin-1 的结构、分布与表达

1.1　结构

Nesfatin-1 是核连蛋白−2（nucleobindin2，NUCB2）的 3 种产物之一，它是由 82 个氨基酸（AA）组成的神经肽，分子质量为 9.8 ku，拥有 NUCB2 的厌食活性[2]。Nesfatin-1 中间片段从第 24 至第 53 个 AA 残基被

收稿日期：22015-10-22

基金项目：四川省科技支撑计划（2013NZ0054，科创饲料产业技术研究院）

作者简介：邓秋红（1985-），女，四川德阳人，博士研究生，研究方向为饲料资源开发及高效利用。E-mail：dqiuhong818@163.com

*通信作者：贾　刚，教授，博士生导师，E-mail： jiagang700510@163.com

称为 M30。M30 的 AA 序列在不同物种上高度保守，在大鼠和小鼠上完全一致，与人类相比有 2 个 AA 残基不同（图 1）；M30 以剂量依赖的方式抑制动物采食，其半抑制浓度（IC_{50}）与 nesfatin-1（0.36 nmol/g 体重）相同[3]。

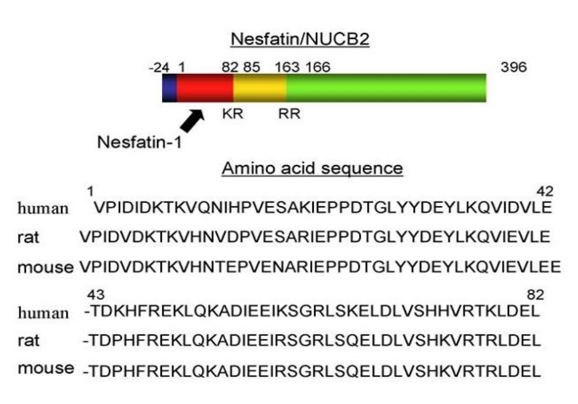


图 1　Nesfatin-1 的分子结构以及人、大鼠和小鼠 nesfatin-1 的 AA 序列对照图

Fig.1　Molecular structure of nesfatin-1 and comparison of amino acids sequence of human, rat and mouse nesfatin-1[3]

1.2　分布及与其他激素的共同定位

Nesfatin-1 广泛存在于中枢神经系统，包括下丘脑室旁核（paraventricular nucleus，PVN)、弓形核（arcuate nucleus，Arc)、视上核（supraoptic nucleus，SON)、外侧区（lateral hypothalamic area，LHA）、未定带[1]、背内侧核、腹内侧核[4]、脑干的 Edinger-Westphal 核、迷走神经运动背核（dorsal motor nucleus of the vagus，DMNV）、中缝核（raphe pallidus，Rpa）、孤束核（nucleus of solitary tract，NTS）[4]和蓝斑（locus coeruleus，LC）、垂体的前叶和中叶[5]、延髓腹外侧髓质（entrolateral medulla，VLM)、小脑浦肯野细胞[6]、脊髓交感和副交感节前神经元以及海马椎体细胞层[7]。Nesfatin-1 在中枢的免疫阳性以下丘脑的表达强度最高[6]。双标记免疫荧光染色发现中枢 nesfatin-1 与加压素、催产素（oxytocin，OXT）、促甲状腺激素释放激素（thyrotropin-releasing hormone，TRH）、促肾上腺皮质激素释放激素（corticotropin releasing hormone，CRH）共同定位于 PVN 和 SON[4-5]，与酪氨酸羟化酶（tyrosine hydroxylase，TH）共同定位于 Arc 和 NTS，与 5-羟色胺（5-HT）共同定位于 Rpa。神经肽−Y（NPY）神经元与 nesfatin-1 神经元紧密相邻地共同定位于 Arc 和 LHA 中[4]。Nesfatin-1 还与促性腺激素释放激素（GnRH）共同定位于金鱼下丘脑前结节核和后结节外侧核[8]。

NUCB2 在外周广泛存在于金鱼的肝脏、脂肪、卵巢、睾丸、肌肉、直肠、前肠和腮中，其中肝脏的表达量远高于其他组织[2]。对小鼠而言，NUCB2/nesfatin-1 广泛分布于外周组织，包括脾脏、胸腺、心脏、睾丸、卵巢和子宫。与金鱼不同的是，nesfatin-1 在肝脏和肌肉中的表达量最低，提示 nesfatin-1 在啮齿动物和水生动物上可能存在某些功能的差异。双标记免疫荧光染色显示 nesfatin-1 和 ghrelin 共同定位于胃泌酸腺中

部的 X/A 样内分泌细胞[9]，以及金鱼的前肠内分泌细胞[10]。NUCB2 和胰岛素共同定位于胰腺 β 细胞[11]，与促胰泌素包括胰高血糖素样肽-1（GLP-1）和葡萄糖依赖的胰岛素营养多肽（glucose dependent insulinotropic polypeptide，GIP）共同定位于小鼠肠上皮细胞[12]。

1.3　不同因素对 *NUCB*2/*nesfatin*-1 表达的调节

1.3.1　营养状态

禁食显著降低大鼠下丘脑 PVN 和 SON 中活化的 nesfatin-1 神经元和血浆 nesfatin-1 水平；禁食后再饲显著增加 PVN 和 SON 中活化的 nesfatin-1 神经元，提示 nesfatin-1 受到营养状态的负反馈调节[13]。有趣的是，在金鱼上短期和长期禁食降低下丘脑 *NUCB*2 表达的同时，显著提高了肝脏 *NUCB*2 的表达，提示在食物剥夺后 NUCB2/nesfatin-1 在水生动物肝脏中可能起到一个特殊的作用实现对能量代谢的调控[2]。Nesfatin-1 在中枢与雷帕霉素靶蛋白（mTOR）共同定位于 Arc 神经元[14]，在外周与 mTOR 的下游靶标 pS6K1 共同定位于胃 X/A 样内分泌细胞[15]。mTOR 作为细胞能量感受器[16]，可能通过感受营养状态的改变调节 *nesfatin*-1 的表达。

1.3.2　生理病理状态

年长者禁食后血浆 nesfatin-1 水平显著高于年幼者[17]。限制型神经性厌食症患者血浆 nesfatin-1 水平显著低于正常人[18]。2 型糖尿病患者血浆 nesfatin-1 水平显著低于正常个体和 1 型糖尿病病患[17]。呕吐毒素能激活猪 VLM、迷走神经背核簇、PVN、Arc 和 SON 的 nesfatin-1 神经元[19]。在高脂饲粮诱导的肥胖小鼠上，脂肪组织 nesfatin-1 蛋白表达和循环 nesfatin-1 水平显著提高[15]。

1.3.3　其他摄食相关激素的调节

抑制食欲的胆囊收缩素剂量依赖地活化大鼠 PVN 和 NTS 中 nesfatin-1 神经元[13,20]。胞内钙离子浓度（$[Ca^{2+}]i$）的提高是反映神经元活性的标记[21]。10 mmol/L 高糖和 10^{-13} mol/L 胰岛素显著提高 PVN nesfatin-1 神经元的$[Ca^{2+}]i$，活化 nesfatin-1 神经元[22]。icv 注射 50 pmol leptin 显著提高 PVN *NUCB*2 mRNA 的表达[23]。抑制食欲 5-HT 的受体激动剂氯苯哌嗪显著提高下丘脑 *NUCB*2 mRNA 的表达[24]。icv 注射 1 ng/g 促食欲的 ghrelin 抑制前脑 *NUCB*2 mRNA 的表达[10]。

2　Nesfatin-1 的生物学功能

2.1　厌食作用及其作用机理

2.1.1　中枢和外周 nesfatin-1 对采食的抑制作用

短期 icv 注射 nesfatin-1 剂量依赖地降低大鼠和小鼠的采食量[1,13,25]。注射 nesfatin-1 的抗体 Ab24 免疫球

蛋白 G（IgG）显著提高了采食量[1]；长期将 nesfatin-1 灌注进第 3 脑室，采食量和体增重显著降低；长期持续 icv 注射 NUCB2 的反义吗啉代寡核苷酸抑制下丘脑内源 NUCB2，采食量和体增重显著增加。在金鱼腹膜内（intraperitoneal，ip）注射 nesfatin-1 显著减少了采食量[2]。在小鼠上，皮下（subcutaneous，sc）注射 nesfatin-1 和 M30 也抑制了采食；连续 6 d ip 注射 nesfatin-1 持续降低了体增重[3]。

2.1.2　中枢和外周 nesfatin-1 抑制采食的作用机制

外周 nesfatin-1 信号的传递值得注意的是，小鼠上即使 ip 和 sc 注射 nesfatin-1 的剂量达到中枢注射剂量的 23 倍也不能抑制采食[25]，而在金鱼上抑制采食的 ip 注射剂量是 icv 剂量的 100 倍[2]，提示 nesfatin-1 的厌食作用主要位于中枢部位[25]。那么外周 nesfatin-1 发挥抑制采食的作用是如何实现的呢？一方面，血脑屏障（blood-brain barrier，BBB）在 nesfatin-1 从大脑到血液和从血液到大脑的流动中作为限制渗透性屏障发挥作用。Pan 等[26]和 Price 等[27]研究发现，nesfatin-1 以不饱和的易化扩散方式穿越 BBB，到达大脑实质[27]，且主要结合于下丘脑[26]。Nesfatin-1 从大脑回血的速率因脑脊液的重吸收而受到限制[27]。另一方面，外周 nesfatin-1 通过 N-型钙通道引起传入迷走神经元 Ca^{2+}内流，兴奋传入迷走神经，由烟碱胆碱能受体神经元将信号传至 NTS[3, 28- 29]，儿茶酚胺能的 NTS 神经元可能投影到 PVN 中激活 nesfatin-1 神经元[20]。

影响摄食神经元的兴奋性。Price 等[30]首次证明 PVN 中大部分神经元能响应 nesfatin-1 的刺激发生超极化或去极化。Price 等[31]研究发现，Arc 中高达 82%的 NPY 神经元响应 nesfatin-1 的刺激发生超极化。那么，nesfatin-1 是如何影响神经元的膜电位的呢？一方面，Price 等[31]采用 ATP 敏感的钾通道（K_{ATP}）的拮抗剂格列本脲（glibenclamide）使 nesfatin-1 引起的 NPY 神经元的超极化膜电位回复至基础水平，提示 nesfatin-1 可能活化 K_{ATP} 引起 Arc 中 NPY 神经元的超极化，抑制促食欲的 NPY 神经元。另一方面，G 蛋白受体抑制剂百日咳毒素、无 Ca^{2+}溶液、蛋白激酶 A（PKA）抑制剂 KT 5720 或 *L*-型和 *P/Q*-型 Ca^{2+}门控通道阻断剂维拉帕米（verapamil）和 ω-芋螺毒素（ω-conotoxin）MVIIC 抑制了 nesfatin-1 引起的下丘脑神经元$[Ca^{2+}]i$ 的增加，提示下丘脑 nesfatin-1 可能与 G 蛋白偶联受体相互作用，开放 *L*-型和 *P/Q*-型 Ca^{2+}门控通道或激活 PKA 信号途径引起 Ca^{2+}内流，兴奋神经元[4]。

leptin 独立的其他激素的介导 icv 注射 nesfatin-1 显著降低了 leptin 受体缺乏的肥胖型 Zucker 大鼠的采食量，并且 nesfatin-1 的抗体 Ab24 IgG 并不影响注射 leptin 降低的采食量；然而，黑皮质素 MC3/4 受体拮抗剂 SHU9119 的预处理废除了 nesfatin-1 的厌食作用，表明 nesfatin-1 信号可能独立于 leptin 由黑皮质素信号系统进行介导[1]。PVN 中 nesfatin-1 可能经 *L*-型 Ca^{2+}门控通道引起 Ca^{2+}内流活化 PVN 中 OXT 能神经元，同时投

影到 NTS 由 OXT 受体介导发挥厌食作用[32]。CRH1/CRH2 拮抗剂 astressin-B 或 CRH2 拮抗剂 $astressin_2$-B 废除了 icv 注射 nesfatin-1 的厌食效应[13]。PVN 中 nesfatin-1 也可直接作用于 CRH 和 TRH 神经元，释放出 CRH 和 TRH 与组胺神经元上相应受体结合促进组胺的分泌抑制采食[33]。

胃动力减弱中枢注射 nesfatin-1 会引起胃动力的减弱[13,34]。icv 注射 nesfatin-1 CRH 独立地抑制胃排空[13]。分析前脑中 nesfatin-1 抑制胃排空的可能原因发现，nesfatin-1 神经元在 PVN、Arc 和前脑边缘系统的基底内侧杏仁核（basomedial amygdala，BMA）之间投影，内源 nesfatin-1 部分经由黑皮质素旁路影响胃扩张敏感性神经元的放电活动降低胃动力[35-36]。此外，第 4 脑室或小脑延髓池注射 nesfatin-1 也 CRH 独立地抑制采食[13]。进一步研究发现，后脑注射 nesfatin-1 可能经 T-型 Ca^{2+}通道引起 DMNV 神经元 Ca^{2+}内流兴奋体内传出迷走神经，抑制胃酸分泌[34]。

综上所述，nesfatin-1 发挥其抑制采食的作用主要通过以下 6 条途径（图 2）：1）外周 nesfatin-1 经血液循环以易化扩散的方式穿越 BBB 进入下丘脑；2）外周 nesfatin-1 厌食信号经迷走传入神经由 NTS 传至下丘脑；3）下丘脑 nesfatin-1 直接作用于神经元通过 K_{ATP} 门控通道引起 Arc 中 NPY 神经元的超极化，抑制促食欲的 NPY 神经元；4）开放 *L*-型、*P/Q*-型 Ca^{2+}门控通道引起 Ca^{2+}内流激活下丘脑神经元，由 OXT、CRH、TRH、组胺和黑皮质素系统介导 nesfatin-1 的厌食作用；5）nesfatin-1 在前脑中经黑皮质素旁路影响胃扩张敏感性神经元的兴奋性减弱胃动力；6）nesfatin-1 在后脑经 T-型钙门控通道引起 Ca^{2+}内流激活 DMNW 神经元，兴奋体内传出迷走神经抑制胃酸分泌。

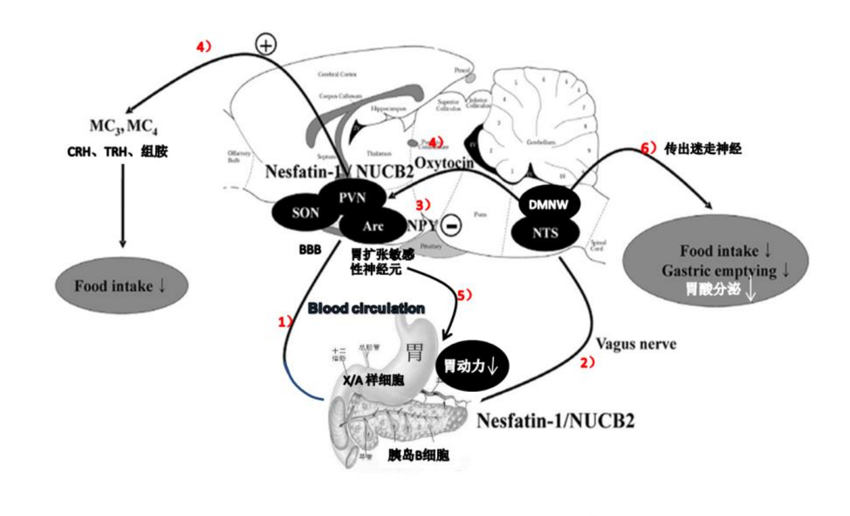


图 2 推定的中枢和外周 nesfatin-1 发挥其采食抑制作用的主要路径

Fig.2 Potential pathways by which nesfatin-1 induces a reduction of food intake[37]

2.2 对血糖稳态和胰岛素的作用

在 1 型糖尿病小鼠上，静脉内注射 nesfatin-1 胰岛素依赖地降低血糖水平[38]。Nesfatin-1 可刺激肠促胰岛素 GLP-1 和 GIP 的分泌[12]; 亦可直接作用于胰岛 β 内分泌细胞经 *L*-型钙通道引起 Ca^{2+}内流促进胰岛素分泌[39]。在产生胰岛素抵抗的肥胖小鼠上，中枢 nesfatin-1 通过激活胰岛素受体（INSR）/胰岛素受体底物-1（IRS-1）/AMP 依赖的蛋白激酶（AMPK）以及 mTOR/蛋白激酶 B（Akt），抑制肝脏中糖异生限速酶——葡萄糖-6-磷酸酯酶和磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶的表达，降低肝脏葡萄糖生成，促进肌肉吸收葡萄糖的能力，从而提高机体对胰岛素的敏感性[40- 41]。

2.3 参与应激反应

中枢 nesfatin-1 的表达能响应应激的发生。急性束缚应激和避水应激均显著增加 PVN、SON、PVN、LC、NTS、RPa 和 VLM 中活化的 nesfatin-1 神经元[7,42-43]。中枢 nesfatin-1 能诱导活化色氨酸羟化酶（TPH，5-HT 合成限速酶）、酪氨酸羟化酶（TH，儿茶酚胺合成限速酶）和 PVN 中的 CRH 神经元，提高血浆促肾上腺皮质激素和皮质酮的水平激活下丘脑−垂体−肾上腺轴（hypothalamic-pituitary-adrenal axis，HPA）参与应激反应[42-43]。外周注射 nesfatin-1 可降低应激的损害。ip 注射 nesfatin-1 能降低 caspase-3 介导的神经元细胞凋亡，抑制核转录因子 kappa B（NF-κB）依赖的炎性反应，缓解蛛网膜下出血诱导的神经损伤和氧化脑损伤[44]。在缺血/再灌注损伤的急性期，外周 nesfatin-1 注射能降低血浆内皮型一氧化氮合酶（eNOS）水平和氧化应激指数[45]。

2.4 对繁殖的作用

nesfatin-1 对繁殖的影响主要表现在对发育期的启动上。在啮齿动物上 nesfatin-1 甚至能对抗不良代谢条件最大限度地恢复促黄体生成素（LH）的分泌[46]。然而，在金鱼上 nesfatin-1 却显著降低金鱼下丘脑 *cGnRH-*Ⅱ和 *sGnRH* 及垂体促黄体激素（*LH-β*）和促卵泡激素（*FSH-β*）的表达，以及血清 LH 的水平，并显著降低体外培养的斑马鱼初级卵泡基础的和成熟诱导激素增加的卵母细胞生发泡破裂率，降低卵细胞的成熟率[8]。由此可知，与啮齿动物不同，nesfatin-1 对鱼类的繁殖具有抑制作用，其中的原因有待进一步研究。

3 小 结

Nesfatin-1 在体内广泛分布，主要参与能量代谢调节，其生物学功能涉及采食抑制、降血糖、增加胰岛素敏感性、响应应激，对繁殖的作用主要是参与发育期的启动。其作用机理涉及到神经元的兴奋和抑制，然而目前对于 nesfatin-1 的研究还处在初级阶段，关于它如何作用于胞膜选择性引起离子通道开放兴奋或抑制神

经元的机理尚不清楚；并且 nesfatin-1 的受体尚未被鉴定出来，这大大限制了对其作用机理的研究。Nesfatin-1 的发现进一步丰富了机体能量调节的神经激素网，弄清 nesfatin-1 的作用机理可以为临床上用于治疗肥胖症和糖尿病，为动物生产中用于调节摄食、应激及繁殖等生理过程提供理论依据。

参考文献：

[1] OH I S,SHIMIZU H,SATOH T,et al.Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus[J].Nature,2006,443(7112):709–712.

[2] GONZALEZ R,KERBEL B,CHUN A,et al.Molecular,cellular and physiological evidences for the anorexigenic actions of nesfatin-1 in goldfish[J].PLoS One,2010,5(12):e15201.

[3] SHIMIZU H,OH-I S,HASHIMOTO K,et al.Peripheral administration of nesfatin-1 reduces food intake in mice:the leptin-independent mechanism[J].Endocrinology,2009,150(2):662–671.

[4] CRISTINA BRAILOIU G,DUN S L,BRAILOIU E,et al.Nesfatin-1:distribution and interaction with a G protein-coupled receptor in the rat brain[J].Endocrinology,2007,148(10):5088–5094.

[5] FOO K S,BRISMAR H,BROBERGER C.Distribution and neuropeptide coexistence of nucleobindin-2 mRNA/nesfatin-like immunoreactivity in the rat CNS[J].Neuroscience,2008,156(3):563–579.

[6] GOEBEL M,STENGEL A,WANG L X,et al.Nesfatin-1 immunoreactivity in rat brain and spinal cord autonomic nuclei[J].Neuroscience Letters,2009,452(3):241–246.

[7] GOEBEL-STENGEL M,WANG L X,STENGEL A,et al.Localization of nesfatin-1 neurons in the mouse brain and functional implication[J].Brain Research,2011,1396:20–34.

[8] GONZALEZ R,SHEPPERD E,THIRUPPUGAZH V,et al.Nesfatin-1 regulates the hypothalamo-pituitary-ovarian axis of fish[J].Biology of Reproduction,2012,87(4):84.

[9] STENGEL A,GOEBEL M,WANG L X,et al.Ghrelin,des-acyl ghrelin and nesfatin-1 in gastric X/A-like cells:role as regulators of food intake and body weight[J].Peptides,2010,31(2):357–369.

[10] KERBEL B,UNNIAPPAN S.Nesfatin-1 suppresses energy intake,co-localises ghrelin in the brain and gut,and alters ghrelin,cholecystokinin and orexin mRNA expression in goldfish[J].Journal of Neuroendocrinology,2012,24(2):366–377.

[11] FOO K S,BRAUNER H,ÖSTENSON C G,et al.Nucleobindin-2/nesfatin in the endocrine pancreas:distribution

and relationship to glycaemic state[J].Journal of Endocrinology,2010,204(3):255–263.

[12] RAMESH N,MORTAZAVI S,UNNIAPPAN S.Nesfatin-1 stimulates glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion from STC-1 cells *in vitro*[J].Biochemical and Biophysical Research Communications,2015,462(2):124–130.

[13] STENGEL A,GOEBEL M,WANG L X,et al.Central nesfatin-1 reduces dark-phase food intake and gastric emptying in rats:differential role of corticotropin-releasing factor2 receptor[J].Endocrinology,2009,150(11):4911–4919.

[14] INHOFF T,STENGEL A,PETER L,et al.Novel insight in distribution of nesfatin-1 and phospho-mTOR in the arcuate nucleus of the hypothalamus of rats[J].Peptides,2010,31(2):257–262.

[15] LI Z,XU G,LI Y,et al.mTOR-dependent modulation of gastric nesfatin-1/NUCB2[J].Cellular Physiology and Biochemistry,2012,29(3/4):493–500.

[16] COTA D,PROULX K,SMITH BLAKE K A,et al.Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake[J].Science,2006,312(5775):927–930.

[17] LI Q C,WANG H Y,CHEN X,et al.Fasting plasma levels of nesfatin-1 in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the nutrient-related fluctuation of nesfatin-1 level in normal humans[J].Regulatory Peptides,2010,159(1/2/3):72–77.

[18] OGISO K,ASAKAWA A,AMITANI H,et al.Plasma nesfatin-1 concentrations in restricting-type anorexia nervosa[J].Peptides,2011,32(1):150–153.

[19] GAIGÉ S,BONNET M S,TARDIVEL C,et al.c-Fos immunoreactivity in the pig brain following deoxynivalenol intoxication:focus on NUCB2/nesfatin-1 expressing neurons[J].NeuroToxicology,2013,34:135–149.

[20] NOETZEL S,STENGEL A,INHOFF T,et al.CCK-8S activates c-Fos in a dose-dependent manner in nesfatin-1 immunoreactive neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus and in the nucleus of the solitary tract of the brainstem[J].Regulatory Peptides,2009,157(1/2/3):84–91.

[21] GRIENBERGER C,KONNERTH A.Imaging calcium in neurons[J].Neuron,2012,73(5):862–885.

[22] GANTULGA D,MAEJIMA Y,NAKATA M,et al.Glucose and insulin induce Ca^{2+} signaling in nesfatin-1 neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus[J].Biochemical and Biophysical Research

Communications,2012,420(4):811–815.

[23] DARAMBAZAR G,NAKATA M,OKADA T,et al.Paraventricular NUCB2/nesfatin-1 is directly targeted by leptin and mediates its anorexigenic effect[J].Biochemical and Biophysical Research Communications,2015,456(4):913–918.

[24] NONOGAKI K,OHBA Y,SUMII M,et al.Serotonin systems upregulate the expression of hypothalamic NUCB2 via 5-HT2C receptors and induce anorexia via a leptin-independent pathway in mice[J].Biochemical and Biophysical Research Communications,2008,372(1):186–190.

[25] GOEBEL M,STENGEL A,WANG LX,et al.Central nesfatin-1 reduces the nocturnal food intake in mice by reducing meal size and increasing inter-meal intervals[J].Peptides,2011,32(1):36–43.

[26] PAN W H,HSUCHOU H,KASTIN A J.Nesfatin-1 crosses the blood－brain barrier without saturation[J].Peptides,2007,28(11):2223–2228.

[27] PRICE T O,SAMSON W K,NIEHOFF M L,et al.Permeability of the blood–brain barrier to a novel satiety molecule nesfatin-1[J].Peptides,2007,28(12):2372–2381.

[28] SHIMIZU H,OHSAKI A,OH-I S,et al.A new anorexigenic protein,nesfatin-1[J].Peptides,2009,30(5):995–998.

[29] IWASAKI Y,NAKABAYASHI H,KAKEI M,et al.Nesfatin-1 evokes Ca^{2+} signaling in isolated vagal afferent neurons via Ca^{2+} influx through N-type channels[J].Biochemical and Biophysical Research Communications,2009,390(3):958–962.

[30] PRICE C J,HOYDA T D,SAMSON W K,et al.Nesfatin-1 influences the excitability of paraventricular nucleus neurones[J].Journal of Neuroendocrinology,2008,20(2):245–250.

[31] PRICE C J,SAMSON W K,FERGUSON A V.Nesfatin-1 inhibits NPY neurons in the arcuate nucleus[J].Brain Research,2008,1230:99–106.

[32] MAEJIMA Y,SEDBAZAR U,SUYAMA S,et al.Nesfatin-1-regulated oxytocinergic signaling in the paraventricular nucleus causes anorexia through a leptin-independent melanocortin pathway[J].Cell Metabolism,2009,10(5):355–365.

[33] GOTOH K,MASAKI T,CHIBA S,et al.Nesfatin-1,corticotropin-releasing hormone,thyrotropin-releasing hormone,and neuronal histamine interact in the hypothalamus to regulate feeding behavior[J].Journal of

Neurochemistry,2013,124(1):90–99.

[34] XIA Z F,FRITZE D M,LI J Y,et al.Nesfatin-1 inhibits gastric acid secretion via a central vagal mechanism in rats[J].American Journal of Physiology:Gastrointestinal and Liver Physiology,2012,303(5):G570–G577.

[35] XU L,WANG Q L,GUO F F,et al.Nesfatin-1 signaling in the basom edial amygdala modulates the gastric distension-sensitive neurons discharge and decreases gastric motility via melanocortin 3/4 receptors and modified by the arcuate nucleus[J].European Journal of Pharmacology,2015,764:164–172.

[36] LI Z L,XU L,SUN X R,et al.Central nesfatin-1 influences the excitability of ghrelin-responsive gastric distension neurons in the arcuate nucleus and reduces gastric motility in rats[J].European Journal of Neuroscience,2013,38(11):3636–3643.

[37] STENGEL A,GOEBEL M,TACHÉ Y.Nesfatin-1:a novel inhibitory regulator of food intake and body weight[J].Obesity Reviews,2011,12(4):261–271.

[38] SU Y J,ZHANG J,TANG Y C,et al.The novel function of nesfatin-1:anti-hyperglycemia[J].Biochemical and Biophysical Research Communications,2010,391(1):1039–1042.

[39] NAKATA M,MANAKA K,YAMAMOTO S,et al.Nesfatin-1 enhances glucose-induced insulin secretion by promoting Ca^{2+} influx through L-type channels in mouse islet β-cells[J].Endocrine Journal,2011,58(4):305–313.

[40] YANG M L,ZHANG Z H,WANG C,et al.Nesfatin-1 action in the brain increases insulin sensitivity through Akt/AMPK/TORC2 pathway in diet-induced insulin resistance[J].Diabetes,2012,61(8):1959–1968.

[41] WU D D,YANG M L,CHEN Y,et al.Hypothalamic nesfatin-1/NUCB2 knockdown augments hepatic gluconeogenesis that is correlated with inhibition of mTOR-STAT3 signaling pathway in rats[J].Diabetes,2014,63(4):1234–1247.

[42] KÖNCZÖL K,BODNÁR I,ZELENA D,et al.Nesfatin-1/NUCB2 may participate in the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rats[J].Neurochemistry International,2010,57(3):189–197.

[43] YOSHIDA N,MAEJIMA Y,SEDBAZAR U,et al.Stressor-responsive central nesfatin-1 activates corticotropin-releasing hormone,noradrenaline and serotonin neurons and evokes hypothalamic-pituitary-adrenal axis[J].Aging,2010,2(11):775–784.

[44] ÖZSAVCÍ D,ERŞAHIN M,SENER A,et al.The novel function of nesfatin-1 as an anti-inflammatory and

antiapoptotic peptide in subarachnoid hemorrhage-induced oxidative brain damage in rats[J].Neurosurgery,2011,68(6):1699–1708.

[45] AYADA C,TORU Ü,GENÇ O,et al.Balanced oxidative status by nesfatin-1 in intestinal ischemia-reperfusion[J].International Journal of Clinical and Experimental Medicine,2015,8(3):3318–3324.

[46] GARCÍA-GALIANO D,NAVARRO V M,ROA J,et al.The anorexigenic neuropeptide,nesfatin-1,is indispensable for normal puberty onset in the female rat[J].Journal of Neuroscience,2010,30(23):7783–7792.

Distribution and Biological Functions of A Novel Anorexigenic Neuropeptide Nesfatin-1

DENG Qiuhong JIA Gang* ZHAO Hua CHEN Xiaoling LIU Guangmang CAIJingyi TANG Jiayong

(*Institute of Animal Nutrition*, *Sichuan Agricultural University*, *Chengdu*, 611130, *China*)

Abstract: Nesfatin-1 is a newly discovered anorexia neuropeptides. Nesfatin-1 is found to be prominently expressed in hypothalamic and brainstem nuclei and especially in peripheral gastrointestinal and pancreatic endocrine cells and gonads. Its expression is influenced by nutrition, physiology, pathology and other feeding related hormones. The centrally and peripherally intracellular co-localization of nesfatin-1 immunore activity with several hormones points towards differential regulation and consequently functions in the control of food intake and glucose homeostasis, and the physiological process of stress response and puberty onset by hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) and hypothalamic-pituitary-gonadal axis activation, respectively. This review focuses on the central and peripheral distribution, the factors affecting the expression, and the biological functions ofnesfatin-1.

Key words: nesfatin-1; distribution; expression; anorexia; biological function

*Corresponding author, professor, E-mail: jiagang700510@163.com

（责任编辑　武海龙）